

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR PROF. GEORGES BICKEL

La reptilase, hémostatique à base de venin de serpent

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Behnam Wahida

DE

MOSUL (IRAK)

THÈSE N° 2484

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0008

La reptilase, hémostatique à base de venin de serpent

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Behnam Wahida

DE

MOSUL (IRAK)

THÈSE N° 2484

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur G. BICKEL, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 24 avril 1957.

Thèse N° 2484.

Le doyen : Eric MARTIN.



A ma mère

Nous prions notre Maître, M. le Professeur G. BICKEL, qui nous a permis de mener à bien ce travail, de trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux et de notre reconnaissance.

Nos remerciements vont aussi au Docteur H. ROTH qui nous a proposé le sujet de cette thèse et qui nous a fait profiter de ses précieux conseils.

HISTORIQUE

Depuis fort longtemps l'effet néfaste des venins de serpents a attiré l'attention, mais d'autre part les écrits les plus anciens les mentionnent comme remèdes doués d'un pouvoir magique. Cette conception associée à une connaissance grossièrement empirique devait persister jusqu'au XVIII^e siècle.

Paru en 1737, le travail de GOEFFREY et HUNALT, traitant de l'action des venins de vipère sur l'animal, est probablement la première étude systématique concernant ce domaine ; cinquante ans plus tard FONTANA complète les recherches des auteurs précédents.

En 1881, DE LACERDA et CONTI démontrent que le venin du serpent Bothrops dissout la fibrine, coagule le blanc d'œuf et émulsionne aussi bien le lait que les graisses. Au début de notre siècle, d'autres auteurs tels que NEUBERG et ROSENBERG ainsi que HOUSSAY et NEGRETTE trouvent que ces propriétés sont dues à l'action des ferments parmi lesquels les lysines jouent un rôle primordial. C'est ainsi que les lécithines seraient transformées en lyso-lécithines (DELEZENNE et LEDEPT ; CONTARDI et LATZER ; BILLINGS) et que d'autre part il se produirait une protéolyse intense.

LAMB, en 1901, est le premier à démontrer de façon irréfutable l'action hémocoagulante de certains venins de serpents. Ces venins font en effet coaguler du plasma citraté sans que du calcium y ait été ajouté. L'auteur en conclut que le fibrinogène semble se transformer en fibrine, même en l'absence de thrombine et que de ce fait le venin agit comme une thrombine préformée. D'autres auteurs viennent par la suite confirmer cette hypothèse (HOUSSAY et SORDELLY ; RABINOVICH).

En 1920, AQUINO montre qu'*in vivo* les venins de serpents agissent en précipitant le fibrinogène et ARTHUS prétend qu'ils peuvent faire apparaître une antithrombine.

HANUT, en 1938, précise le mécanisme de ces venins. Ils agiraient, d'après cet auteur, sur la première phase de la coagulation

en accélérant la transformation de la prothrombokinase (thromboplastinogène, proserozyme) en thrombokinase (thromboplastine, sérozyme), et sur la deuxième phase en se comportant comme une véritable thrombine préformée, précipitant la fibrine. Le venin de *Bothrops jararaca* entraînerait, de plus, une augmentation du nombre des thrombocytes. ZUNZ et collaborateurs confirment cette opinion. Dès 1925, de nombreux cliniciens ont essayé de traiter à l'aide de venins dilués, des hémorragies d'origine fort diverses. C'est ainsi que les sécrétions d'*Ankistrodon piscivorus*, de *Vipera russellii*, de *Notechis scutatus*, de *Cerastes cornutus*, de *Naja naja* et enfin de *Bothrops atrox* ont été utilisées avec des résultats plus ou moins favorables. Il semble pourtant que de nombreuses hémorragies parenchymateuses ou capillaires ont pu être taries par l'emploi de ces substances (PECK et ROSENTHAL ; McFARLANE et BARNETT ; ROSENFELD et LENKE ; BAKER et GIBSON ; MACHT ; BERTRAND et QUIVY).

Les résultats variables et parfois même contradictoires obtenus aussi bien lors des recherches expérimentales qu'en clinique humaine, seraient dus à des facteurs fort divers. Parmi eux signalons tout d'abord la multiplicité des venins, qui, du point de vue chimique ne constituent pas des entités bien définies et qui selon les conditions de vie du reptile, varient souvent considérablement. D'autre part les dilutions, pratiquées sur une base empirique sont, elles aussi, variables, instables et de plus riches en protéines, donc génératrices de fréquentes réactions allergiques.

Ces raisons ont amené le premier congrès panaméricain de pharmacologie (Habana, Cuba, 1948) à s'occuper de la standardisation des venins et à formuler des prescriptions. Suivant ces dernières, les préparations hémocoagulantes à base de venin de serpent doivent contenir suffisamment de substance active par dose thérapeutique pour amener en dix minutes la coagulation de 5 cc de sang de cheval décalcifié (DE KLOBUSITZKI et coll.).

La nécessité de posséder une médication hémocoagulante parentérale efficace et sûre est d'autant plus urgente que des méthodes et les médicaments utilisés jusqu'à ce jour ne donnent pas entière satisfaction. Leur nombre est légion. Pour ne citer que les plus usuels, rappelons la saignée, l'auto-hémothérapie, le chlorure de calcium et de sodium, le rouge congo, le sangostop (pectine de pomme), le claudène (thrombokinase tissulaire), le manetol de NITSCHÉ (extrait de moelle épinière) et le coagulène (thrombokinase de plaquettes de génisse). Le lait maternel, les extraits pancréatiques

(KUHLMANN et FRANKE) et surrénaliens, enfin la thromboptaline, contenue dans la salive (MULLER), n'ont souvent qu'une efficacité relative. Les vitamines, telles que la vitamine K (KOLLER et WUHRMANN), les vitamines C et PP (rutine, facteur citrovorus) n'agissent, en cas de déficience, que comme thérapeutique de substitution.

La Reptilase *, nouveau médicament hémostatique

La réalisation de cet agent thérapeutique a été rendue possible par les travaux de DE KLOBUSITZKY et de ses élèves ROSENFELD et RUBINSTEIN qui, en 1936, ont réussi à isoler du venin d'un serpent brésilien — le *Bothrops jararaca* — le facteur hémocoagulant et à le séparer des autres principes pharmacologiquement actifs. Il s'agit d'un ferment dénommé « hémocoagulase » dont la purification a pu être réalisée à un degré très élevé et qui, de ce fait est dépourvu de neurotoxines, d'hémolysines, d'albuminoïdes ou d'autres substances nocives. Cette solution, d'un aspect limpide, demeure stable durant une année au moins, lorsqu'elle est conservée au frais ; sa concentration en substance active est constante et régulièrement titrée. Chaque ampoule contient 1 cc. de solution, ce qui, d'après les prescriptions du premier congrès panaméricain de pharmacologie correspond à une unité coagulante « Klobusitzky ».

La Reptilase peut être injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, elle ne provoque ni douleurs locales, ni malaise général. Son administration n'est suivie d'aucune manifestation secondaire et les réactions allergiques, en particulier, font défaut.

Durant ces dernières années, les travaux concernant cet agent thérapeutique sont assez nombreux.

HEISS, à la Clinique gynécologique universitaire de Graz, utilise la Reptilase pour combattre les hémorragies en nappe propres au carcinome du col utérin. On sait que dans cette affection, les hémorragies sont soit spontanées, soit secondaires à la radiumthérapie. Dans les deux cas elles proviennent de tissus nécrosés et leur traitement est de ce fait particulièrement difficile.

L'auteur rapporte 100 cas de carcinome du col utérin traités par la Reptilase. Le médicament est administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. L'examen de la crase sanguine au cours de ce traitement a donné les résultats suivants :

* Fabriqué par PENTAPHARM A.G., Bâle.

Le taux de prothrombine et le nombre de plaquettes sanguines demeurent inchangés. En revanche, les temps de saignement et de coagulation accusent un raccourcissement considérable. Ce raccourcissement est déjà évident après 30 minutes, mais il atteint son maximum après 45 minutes (moyenne du raccourcissement : 83 % et 66 %) ; sa durée dépasse en général 24 heures (tableau I).

D'après HEISS l'application sous-cutanée équivaut à l'injection intraveineuse. Aucun effet secondaire n'est rapporté par cet auteur.

Sur 50 cas traités, 37 hémorragies aiguës se sont taries en moins de 30 minutes, 10 en plus d'une heure et ce ne sont que 3 malades qui n'ont pas bénéficié de la thérapeutique.

La mise en place du radium provoque très fréquemment une hémorragie parenchymateuse importante. Afin d'éviter cette complication, l'auteur préconise l'injection de Reptilase avant l'intervention et observe que chez 25 malades traités de cette façon, aucune hémorragie n'est venue compliquer la mise en place de l'élément radioactif.

Nous regrettons vivement que dans son travail, l'auteur ne fasse pas mention d'un groupe de contrôle concernant des malades non traités et que d'autre part il ne donne aucun résultat détaillé des examens de laboratoire pratiqués lors de ses expériences.

Durant une année, BRUCK et SALEM ont utilisé régulièrement la Reptilase à la Deuxième clinique chirurgicale universitaire de Vienne. Ces auteurs, dans leur publication, étudient tout d'abord la question de la thrombophilie. Chez 30 malades ils mesurent le temps de prothrombine (méthode de Quick), 30 et 60 minutes avant l'injection du médicament, ainsi que 6, 24, 48 et 72 heures après l'administration de la drogue. Le résultat de ces recherches démontre que la Reptilase n'a aucun effet sur le taux sanguin de la prothrombine, puisque dans aucun cas la variation n'excède 5 %, chiffre correspondant aux limites physiologiques. On note en revanche 15 à 20 minutes après l'injection sous-cutanée de Reptilase, un raccourcissement évident du temps de saignement, qui atteint son maximum 40 à 45 minutes après l'administration. Cette diminution est de 66 à 80 % par rapport à la valeur initiale du temps de saignement. Après 16 heures ces valeurs se normalisent progressivement et atteignent après 60 heures leur taux primitif. Pour obtenir une action thérapeutique plus prolongée, l'application répétée du médicament s'impose et l'injection doit être pratiquée toutes les 48 heures.

En utilisant la voie intraveineuse on obtient une action beaucoup plus rapide du médicament (maximum en 5 à 10 minutes) mais son activité est également passagère puisqu'elle ne dure plus que quelques heures. A ce propos, les auteurs mentionnent que dans deux cas l'administration de Reptilase par voie intraveineuse s'est révélée inefficace, tandis que les mêmes malades réagirent favorablement lorsque le médicament fut injecté par voie sous-cutanée.

Chez 150 malades souffrant d'hémorragie d'origine diverse, les résultats obtenus par les auteurs semblent très favorables. Ces 150 cas se répartissent comme suit :

a) hémorragies post-traumatiques (6 contusions abdominales et rénales, 19 épistaxis graves) ;

b) hémorragies per ou post-opératoires et leur prophylaxie (dans les décollements importants et les fractures ouvertes les auteurs pensent pouvoir renoncer aux transfusions habituellement nécessaires ainsi qu'au drainage presque obligatoire. Enclouages ouverts après accidents, ruptures du foie, de la vessie et de l'urètre ; hémorragies après néphrolithotomie et après prostatectomie ; interventions sur la main et chirurgie plastique ; hémorragies graves après extractions dentaires).

Enfin la Reptilase s'est révélée efficace dans les hémorragies spontanées dont 3 étaient d'origine gastrique, 2 d'origine œsophagienne et 2 d'origine pulmonaire.

GLANINGER, à la Deuxième clinique universitaire d'oto-rhino-laryngologie de Vienne, rapporte ses expériences sur l'emploi de la Reptilase dans sa spécialité. On sait en effet que dans ce domaine les hémorragies en nappe constituent un problème extrêmement important. Mentionnons à ce propos que dans ce service les otologistes utilisent systématiquement et avec succès la Reptilase comme moyen prophylactique pré-opératoire lors d'interventions sanglantes.

Dans une série de 30 malades, l'auteur mesure les temps de coagulation (méthode de Lee White) et de saignement (méthode de Duke), 30 minutes, 1 heure et 3 heures, enfin 1, 2, 3, 4 et 5 jours après l'injection sous-cutanée de Reptilase. Dans 5 cas la réaction fut nulle tandis que chez les autres malades l'action hémocoagulante du médicament fut évidente (Tableau 2).

L'emploi de la Reptilase pour le traitement des hémorragies en nappe donne des résultats favorables. Dans un cas d'hémophilie

une diminution sensible du temps de saignement et du temps de coagulation est notée 24 heures après l'administration d'une ampoule.

FLEISCHHACKER préfère la Reptilase aux autres hémocoagulants.

Dans plusieurs cas d'hémophilie A s'accompagnant d'hémarthrose grave, la prescription de deux ampoules de Reptilase par semaine semble favoriser une guérison étonnamment rapide. Par ce traitement le temps de coagulation, très prolongé, a pu être ramené puis maintenu à des valeurs presque normales ; toutefois l'absence d'hémorragies ne s'est pas toujours manifestée parallèlement à l'abaissement du temps de coagulation. Il semble que dans ce cas la Reptilase agit sur la première phase de la coagulation en provoquant la formation d'une thrombokinasé.

Dans les thrombocytopénies, qu'elles soient essentielles ou symptomatiques, la Reptilase permet d'atténuer les manifestations de la diathèse hémorragique et influence avant tout les hémorragies des muqueuses. Aucune modification du nombre des plaquettes n'a été constatée.

Dans les hypoprothrombinémies, secondaires à une lésion hépatocellulaire ou à un ictère par obstruction ainsi que dans d'autres affections s'accompagnant d'une carence en vitamine K, la Reptilase arrête les hémorragies, sans pour autant modifier le taux de prothrombine. Elle agit de même chez les malades auxquels de trop fortes doses de Dicoumarol ont été administrées.

Dans le pseudohypoprothrombinémie (manque du facteur 7 ou convertine), la parahémophilie (manque du facteur 5 ou proaccélé-rine, globuline antiparahémophile) et les fibrinopénies, la Reptilase n'a aucun effet.

Enfin l'auteur relève que la Reptilase s'est révélée efficace dans un grand nombre d'hémorragies parenchymateuses sans diathèse hémorragique (hémorragies gastriques, rénales ou vésicales). Les détails concernant ces cas font malheureusement défaut.

DEUTSCH, dans son ouvrage intitulé « Blutgerinnungsfaktoren », s'occupe du mode d'action des venins de serpents et en particulier de la Reptilase.

Les propriétés hémostatiques de certains venins de serpents sont dues à une action soit thrombokinasique soit thrombinique.

Le venin de vipère, par exemple, n'est pas une thrombokinasé complète, mais exige, pour être actif, la présence de facteur 5, de sérum et de thrombocytes. Le venin associé à une solution de plaquettes agirait de façon identique à la convertine.

Pour la Reptilase le mode d'action thrombinique est actuellement prouvé. Cet effet sur la deuxième phase de la coagulation est indépendant de la présence de calcium, de prothrombine et de céphaline et se fait à un pH optimum de 6,5. La présence de calcium et d'oxalate de potassium accélère cette action. Même sans adjonction de calcium, le venin fait coaguler *in vitro* des solutions de fibrinogène, de plasma oxalaté, de plasma vieilli et de plasma filtré à travers les filtres de Seitz. Cet effet n'est pas inhibé par l'antithrombine, l'héparine, l'hirudoïne ni par de fortes doses de sulfate de protamine.

Comme pour la thrombine, le caillot se forme par polymérisation des molécules de fibrinogène, mais à l'encontre du caillot normal, celui provoqué par la Reptilase est soluble dans l'urée à 60%. On pense que cette différence est le fait d'un autre degré ou d'un autre mode de polymérisation.

In vivo, le temps de coagulation est tout d'abord diminué, mais il se prolonge nettement après un certain laps de temps. Ce phénomène est mis en rapport avec un manque subit de fibrinogène ou avec l'apparition d'une antithrombine.

Bien que la Reptilase ait une très forte action hémostatique chez le lapin, on n'observe jamais de coagulation à l'intérieur du système vasculaire de cet animal. Cette constatation fait émettre l'hypothèse d'un facteur de protection situé au niveau des vaisseaux sanguins.

DEUTSCH, chez les thrombopéniques, n'a observé, *in vivo*, que des effets douteux et l'action du médicament chez ces malades est nulle.

En 1955 PLISNIER et ANNAERT consacrent une étude approfondie à la Reptilase. Ils insistent en particulier sur la toxicité minime du produit, la dose mortelle chez le pigeon équivalant à 400 doses thérapeutiques et chez le lapin à 700 doses. Les auteurs consacrent une partie de leur travail à une méthode turbidimétrique de titrage qui actuellement est utilisée pour la fabrication du médicament. Suit une étude sur le comportement du temps de coagulation après administration du médicament chez 25 sujets ne présentant aucun trouble de la crase sanguine. Dans le 88 % des cas l'action est nette

après un délai de 30 minutes ; dans la presque totalité des cas le maximum d'action est atteint après 2 heures et l'effet persiste durant plus de 24 heures. Les temps obtenus sont cependant moins prolongés que ceux cités par d'autres auteurs (tableau III). Les valeurs de départ publiées en détail sont en général à la limite supérieure de la normale.

Selon l'avis des auteurs, il n'y aurait pas intérêt à injecter une dose de venin trop élevée, car la quantité supplémentaire produirait automatiquement la formation de facteurs anticoagulants (anti-thrombine ?).

PLISNIER et ANNAERT attirent en outre l'attention sur la difficulté qui réside à juger dans les opérations sanglantes, de l'action prophylactique d'une telle drogue. On ne tient en effet compte ni de l'état des tissus ni des diverses méthodes de narcose et d'anesthésie locale. Les auteurs basent leur appréciation sur la quantité de sang perdue dès le réveil du malade. Dans une centaine de cas elle est minime ; deux cas seulement présentent des hémorragies post-opératoires. Il est intéressant de noter « qu'aucun caillot ne se forme dans la loge amygdalienne comme si l'obturation vasculaire s'était faite à l'extrémité même des vaisseaux, empêchant ainsi tout suintement ultérieur ».

CRAVAREZZA et STURA, de la Clinique universitaire d'obstétrique et de gynécologie de Gênes, publient en 1955 un travail sur la thérapeutique anticoagulante et hémostatique en gynécologie. Ils s'intéressent tout particulièrement aux états d'hyperhéparinémie endogène survenant parfois dans certains carcinomes utérins, dans quelques cas d'avortement et chez des malades atteintes de métrorragies de la puberté ou de la ménopause. Un certain nombre de ces diathèses hémorragiques réagirait au sulfate de protamine, tandis que d'autres y seraient réfractaires.

Les autres rapportent d'une part leurs expériences sur l'emploi de la Reptilase en général et d'autre part l'action que possède ce médicament dans les cas d'hyperactivité que nous venons de citer.

Ils décrivent tout d'abord une série de tests *in vitro* sur du sang de sujets normaux.

Chez 15 malades on a déterminé le temps de coagulation (méthode de Lee White), celui de recalcification (méthode de Howell) et enfin le temps de prothrombine (méthode de Marbet-Winterstein).

Le temps de coagulation *in vitro* est réduit de 30 à 50% par l'adjonction de 0,5 cc de Reptilase (solution à 1/5000), cette réduc-

tion est moins marquée lorsque la solution est diluée 10 fois. Le raccourcissement du temps de recalcification est moins important et celui du temps de prothrombine n'est aucunement influencé.

Enfin les auteurs étudient *in vitro* et *in vivo* l'action du médicament au moyen de la thrombélastographie. Nous reviendrons plus loin sur ces expériences intéressantes.

Conclusions de la revue bibliographique concernant la Reptilase.

1. Action *in vitro* :

a) l'action hémostatique sur le sang normal est certaine, elle est indépendante de la présence de calcium et n'est pas inhibée par l'héparine ou le sulfate de protamine. Elle est basée sur un effet thrombinique se manifestant au cours de la deuxième phase de la coagulation (action directe sur le fibrinogène) ;

b) il n'est pas exclu qu'il existe également une action hémostatique dans la première phase de la coagulation (formation d'une thrombokinasé) ;

c) le temps de coagulation *in vitro* est considérablement réduit. Cette réduction est proportionnelle à la dose du médicament utilisée.

Le temps de recalcification n'est que peu influencé et le temps de prothrombine ne subit aucune modification.

2. Action *in vivo* :

a) chez le sujet normal, après administration de Reptilase par voie parentérale, la réduction des temps de coagulation et de saignement est évidente. Toutefois les opinions concernant le degré et la durée de l'action varient selon les auteurs et on peut regretter le manque de détails publiés dans la plupart des travaux ;

b) la période d'hypercoagulabilité médicamenteuse serait, d'après DEUTSCH, suivie d'une hypocoagulabilité réactionnelle ;

c) l'action thérapeutique de la drogue est établie pour la diathèse hémorragique par hypoprothrombinémie et par hyperhéparinémie, elle est toutefois controversée en ce qui concerne l'action hémostatique dans les thrombocytopénies, l'hémophilie et les diathèses vasculaires. Le médicament est inactif en cas d'absence du facteur 5 ou 7 et dans les cas de fibrinopénie.

Lors d'hémorragies parenchymateuses, l'action thérapeutique et prophylactique de la Reptilase est admise par tous les auteurs. Il est pourtant difficile, dans ce domaine, d'apporter des preuves irréfutables et une évaluation critique des travaux est pour le moins indiquée ;

d) soulignons enfin la toxicité minime de l'agent thérapeutique, l'absence après son administration aussi bien de réaction d'hyper-sensibilité que de formation thrombotique.

Plan de travail.

Selon l'avis de divers auteurs, la Reptilase serait parmi les agents hémostatiques, la première substance ayant une action contrôlable sur le sang des sujets normaux, sans pour autant provoquer de thrombose. Ce médicament mérite donc une attention toute particulière et c'est pour cette raison que nous l'avons utilisé pour nos expériences *in vivo*.

Nous nous sommes limité dans ce travail à l'étude de l'action de la Reptilase sur la coagulabilité sanguine de sujets normaux. Dans la recherche d'une méthode de laboratoire plus exacte que celles employées précédemment, nous nous sommes arrêtés à la thrombélastographie selon Hartert, épreuve introduite à Genève par DELLA SANTA. Simultanément nous avons pratiqué chez les mêmes sujets la mesure des temps de saignement et de coagulation ainsi que la numération des thrombocytes.

La thrombélastographie d'après Hartert

En 1952, HARTERT décrit le thrombélastographe. Cet appareil de son invention exprime la coagulabilité sanguine à l'aide d'une courbe. Cette méthode est basée sur l'observation visuelle et photokimographique, à la température constante de 37 degrés, de toutes les phases de la coagulation sanguine y compris la fibrinolyse.

Une des parties essentielles de cet appareil est constituée par une petite cuvette en acier V2A poli dont la surface non mouillable évite la destruction des plaquettes sanguines. Par l'intermédiaire

d'un mécanisme d'entraînement cette cuvette est soumise à un mouvement de rotation alternatif. Ce mouvement se fait autour d'un axe vertical et son amplitude est de $4^{\circ} 45'$ en un temps fixe de $9''$. A l'intérieur du récipient, un piston de matière identique est suspendu à un fil d'acier. Ce dernier maintient le piston à une distance donnée du fond et des parois de la cuvette. Le fil, dont l'extrémité supérieure est fixe, porte un miroir qui réfléchit un rayon lumineux. Ce sont les modifications de ce rayon qui permettent la mesure visuelle ou photographique des oscillations.

La cuvette est remplie de sang ou de plasma citraté, recueillis en milieu siliconé. Après avoir recalcifié, on amène le piston en position de départ puis on recouvre le plasma d'une couche de paraffine. L'appareil est mis en marche tandis que le kimographe déroule son papier photographique à une cadence de 2 mm. par minute. Trois dispositifs parallèles permettent l'enregistrement simultané de trois courbes.

Tant que le plasma ou le sang reste liquide, le piston, malgré les mouvements de la cuvette, demeure immobile. Le rayon lumineux n'inscrit donc sur le papier photographique qu'une ligne droite. Dès que le caillot de fibrine commence à se former (les fibrilles se constituent perpendiculairement aux parois métalliques) le piston est de plus en plus entraîné par la rotation de la cuvette et transmet son mouvement au miroir. Le « spot » lumineux balaie alors une surface de plus en plus grande. Les limites de cette surface prennent sur le papier en mouvement continu, l'aspect de deux courbes s'écartant tout d'abord plus ou moins rapidement. Ces courbes arrivent ensuite à un maximum d'écartement et enfin se rapprochent progressivement. Le thrombélastogramme ainsi obtenu permet la mesure exacte des divers facteurs fondamentaux de la coagulation (tableau IV).

Le temps qui s'écoule entre la recalcification du sang et le début de la formation du caillot est dénommé *temps de réaction* (r). Sa mesure correspond à la distance comprise entre le point de départ de la ligne droite et l'endroit où les deux courbes du thrombélastogramme ne sont écartées que de 1 mm.

La distance comprise entre ce dernier point et l'endroit où l'écartement des deux branches est de 20 mm. indique la *vitesse de coagulation* (k). Celle-ci précise la rapidité avec laquelle la formation du caillot s'effectue.

L'écartement maximum des deux branches de la courbe correspond au facteur a, qui selon la formule

$$\text{Em} = \frac{100 - a}{100 - a}$$

nous renseigne sur l'élasticité maxima du caillot (Em).

Après avoir atteint son maximum, l'élasticité du caillot, du fait de la fibrinolyse, diminue progressivement.

FISCHER et coll. afin d'exprimer en un seul chiffre les diverses données de la courbe, proposent de calculer l'*index de coagulabilité* (Ic). Cet index se base sur la mesure d'un angle dénommé alpha. Cet angle est formé par la ligne de base ainsi que par une droite tracée du point de départ de la courbe et atteignant en tangente sa branche ascendante (tableau V). Afin qu'une courbe normale fournisse un index d'environ 100, un multiplicateur constant (160) est introduit dans le calcul

$$\text{Ic} = \text{tg alpha} \times 160 = \frac{\text{AB}}{\text{OB}} \times 160$$

DELLA SANTA et DURAFFOURD insistent sur la grande reproductibilité des courbes. Dans une série de 16 cas enregistrés simultanément et à trois reprises, les coefficients d'erreur maximum pour les divers éléments de la courbe sont les suivants :

r	k	Em	Ic
6,5 %	11,3 %	3,1 %	6,3 %

La vitesse de coagulation est la plus difficile à apprécier. Elle est en effet sujette à des variations atteignant 11,3 %. En pratique, l'addition des valeurs r et k (moyenne 24,1) traduit l'activité thromboplastique, tandis que l'élasticité maxima sert au recouplement. Elle permet également d'estimer l'activité thrombocytaire et la quantité ainsi que la qualité du fibrinogène.

Mesure de l'activité de la Reptilase à l'aide du thrombélástogramme

Ce sont CRAVAREZZA et STURA qui, les premiers, ont utilisé le thrombélástogramme pour déterminer l'action d'un médicament hémostatique et plus spécialement celle de la Reptilase.

D'une série d'expériences in vitro, ces auteurs tirent les conclusions suivantes :

1. La coagulation d'un plasma centrifugé, donc pauvre en thrombocytes, n'est pas influencée par l'adjonction de différentes solutions de Reptilase.

2. Le plasma prélevé chez un malade ayant reçu 30 minutes auparavant 125 mg d'héparine par voie intraveineuse, ne coagule pas. L'adjonction à ce plasma de Reptilase amène la coagulation dans un délai plus ou moins normal. Toutefois le caillot est fragile et la courbe thrombélastographique montre une réduction notable de l'élasticité maxima. Cette expérience prouve l'action antihéparinique du médicament (tableau VI).

3. Un sang complet préalablement oxalaté, auquel on ajoute une petite quantité de Reptilase, coagule immédiatement après recalcification. Le temps de réaction indiqué par le thrombélastogramme est donc nul dans ce cas (tableau VII).

L'évolution du temps de coagulation est inversement proportionnel aux concentrations de Reptilase utilisée, ce qui constitue une preuve supplémentaire à son action hémostatique.

En revanche l'élasticité maxima diminue au fur et à mesure que la concentration en Reptilase augmente. Cette observation, à première vue paradoxale, est rapprochée par les auteurs d'une autre observation curieuse, celle de la diminution parallèle du nombre des thrombocytes. Les auteurs se basent sur ces constatations pour expliquer le mécanisme d'action du médicament. La Reptilase détruirait un certain nombre de plaquettes et de ce fait libérerait une certaine quantité de substances hémostatiques plaquettaires *.

CRAVAREZZA et STURA rapportent ensuite leurs expériences in vivo. Dans certaines affections gynécologiques ces auteurs ont découvert des cas de diathèses hémorragiques par hyperhépariné-

* A ce propos rappelons que WARE, FAHEI et SEEGERs ont démontré en 1948 qu'il existe dans la fraction plaquettaire hydrosoluble une substance capable d'accélérer la conversion de la prothrombine d'une manière identique à celle de la globuline sérique du facteur V (« facteur plaquettaire N° 1 »). A partir de la même fraction ces auteurs ont également isolé un « facteur plaquettaire N° 2 » capable d'accélérer l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Enfin d'autres chercheurs ont découvert dans la fraction insoluble un « facteur plaquettaire N° 4 » riche en phosphatides et pourvu d'une puissante action antihéparinique.

mie. Chez ces malades le test d'Allen révèle la présence d'une quantité d'« héparinoïdes » pathologiques et il est permis de supposer que dans ces cas il s'agit d'une déficience de l'action antihéparinique du facteur plaquettaire N° 4**.

Tout laissait donc supposer que l'action antihéparinique de la Reptilase, prouvée in vitro, aurait des résultats particulièrement favorables chez ces malades. Les auteurs, pour leurs expériences, choisissent donc 15 cas d'hémorragies gynécologiques accompagnées d'hyperhéparinémie et ils administrent à leurs patients la Reptilase aux doses suivantes : une ampoule par voie intraveineuse, puis toutes les 24 heures une ampoule par voie intramusculaire. Ils pratiquent à plusieurs reprises le test d'Allen, mesurent le temps de coagulation (Lee White), le temps de prothrombine (Quick), procèdent à la numération des thrombocytes et enfin étudient le thrombélastogramme du sang complet.

Tous ces cas présentent au départ une activité héparinique élevée (0,16 à 0,22 au test d'Allen) et, au thrombélastogramme, un allongement modéré du temps de réaction ainsi qu'une diminution parfois considérable de l'élasticité maxima. Exception faite de deux cas de thrombocytopénie, le nombre des plaquettes sanguines est normal chez tous les malades.

Après l'injection de Reptilase, le thrombélastogramme révèle un raccourcissement s'exerçant aussi bien sur le temps de réaction que sur celui de la coagulation. Ce raccourcissement atteint son maximum 24 heures après l'injection. Dans tous les cas l'élasticité maxima augmente progressivement et atteint les valeurs normales au bout de deux à cinq jours. Cette amélioration est l'expression même de la restitution de la fonction plaquettaire. Simultanément l'activité héparinique mesurée par le test d'Allen se révèle cette fois-ci normale. Quant au nombre des thrombocytes il fléchit en général légèrement après 24 à 48 heures. Il augmente par la suite rapidement pour atteindre les valeurs normales. Les hémorragies s'arrêtent trois à cinq jours après l'administration du médicament.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes : la Reptilase est douée d'une action simili-plaquettaire antihéparinique. La destruction plaquettaire secondaire à l'administration de la drogue entraîne

** ALLEN et coll., en 1937 déjà, observent que chez des malades thrombocytopéniques l'activité héparinique du plasma est augmentée, tandis que FEISSLY et ENOWICZ, en 1946, se basent sur les mêmes faits pour expliquer la sensibilité accrue d'un plasma privé de plaquettes vis-à-vis de l'héparine.

la mise en liberté de facteurs plaquettaires ; ces facteurs accélèrent la coagulation et inhibent l'activité héparinique exagérée. La diminution initiale des thrombocytes semble exercer une stimulation qui par la suite amène la normalisation du nombre des plaquettes.

Ce travail contient des idées et des données fort intéressantes. Toutefois nous ne pouvons nous empêcher de formuler certaines critiques. Le rapport des expériences thrombélastographiques faites *in vivo* ne contient malheureusement pas *in extenso* les valeurs obtenues par les auteurs. Les quelques chiffres publiés dans cette étude ne diffèrent que peu les uns des autres et, pour le temps de réaction et le temps de coagulation par exemple, on peut se demander si ces variations dépassent vraiment les limites physiologiques.

Il est également regrettable que chez leurs malades, les auteurs n'aient exécuté qu'un seul thrombélastogramme précédant l'administration du médicament. Nos expériences personnelles nous ont en effet souvent permis de constater, chez le même malade, des variations physiologiques plus ou moins importantes de ces courbes.

D'autre part les auteurs auraient dû procéder à une étude similaire chez des sujets non traités par la Reptilase. L'augmentation du nombre des thrombocytes, l'amélioration de l'élasticité maxima et la diminution de l'activité héparinique constatées chez leurs malades pourraient être en effet la conséquence d'une défense physiologique secondaire à l'hémorragie.

Expériences personnelles

Nos expériences portent sur 20 sujets ne présentant ni hémorragie ni diathèse hémorragique.

Les tests suivants sont pratiqués chez ces sujets : temps de saignement (méthode de Duke), temps de coagulation (méthode de Lee-White), numération des thrombocytes dans le sang capillaire et enfin thrombélastogramme du plasma citraté selon Hartert.

Ces examens sont exécutés selon le schéma suivant :

1 ^{er} jour :	Prise de sang N° 1 à 8 heures	
	» » N° 2 à 16 »	
2 ^{me} jour :	» » N° 3 à 8 »	puis injection d'une
	ampoule de Reptilase par voie i.m.	
	Prise de sang N° 4 à 16 heures	
3 ^{me} jour :	» » N° 5 à 8 »	

Les trois prises de sang précédant l'administration du médicament permettent d'observer les variations spontanées des diverses épreuves en fonction du temps. La prise de sang N° 4 est pratiquée 8 heures après l'injection de Reptilase tandis que la prise de sang N° 5 est faite 24 heures après cette administration.

Dans la seconde partie de nos expériences nous avons ramené à 2 heures l'intervalle situé entre la prise de sang N° 3 et N° 4.

Des précautions particulières sont observées pour la prise de sang destinée au thrombélastrogramme. Le sujet étant à jeun, la ponction veineuse est pratiquée sans l'aide d'un garrot. Le sang coule librement dans une éprouvette siliconée contenant 5 % d'oxalate de sodium. Après avoir été mélangé avec prudence, l'échantillon est transporté sans être secoué au laboratoire de thrombélastrographie où il est immédiatement soumis au test par une laborantine spécialisée *. Toutes ces conditions sont indispensables pour obtenir des résultats valables. (Le tableau VIII groupe les détails de nos expériences.)

Interprétation des résultats

1. *Examens de la crase sanguine pratiqués avant l'injection de Reptilase* (prises de sang N°s 1, 2 et 3).

Nous avons estimé qu'avant l'administration du médicament, un minimum de trois examens était indispensable pour évaluer le comportement physiologique individuel de chacun de nos sujets. Ceci nous a permis d'obtenir pour chaque cas des valeurs de base et d'observer d'emblée une variabilité considérable des résultats chez un seul et même individu. Cette constatation se rapporte aussi bien aux tests classiques de la coagulation sanguine qu'au nombre des thrombocytes et qu'aux diverses données du thrombélastrogramme. Ce fait complique bien entendu l'interprétation de nos expériences.

Suivant les quelques résultats précédant l'expérience proprement dite, il nous est pourtant impossible d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une périodicité dans les variations de la crase sanguine et tout particulièrement de constater une influence du rythme nyctéméral sur cette dernière. Des expériences embrassant plu-

* Nous tenons à remercier Madame J. Libois pour sa précieuse collaboration.

sieurs nycthémères seraient indispensables pour permettre des observations plus précises.

2. Etude comparative des résultats obtenus avant et après l'injection de Reptilase.

Puisqu'il est admis que la Reptilase provoque chez le sujet sain une hypercoagulabilité sanguine, nous devons, dans nos cas, nous attendre à une modification sensible des résultats après l'injection du médicament. Cette modification aurait dû se manifester par une réduction aussi bien des temps de saignement et de coagulation que des facteurs r , k et $(r + k)$ du thrombélastogramme et enfin par une élévation des valeurs Em et Ic .

a) Nous avons tout d'abord comparé les résultats de la prise de sang N° 3 (immédiatement avant Reptilase) avec ceux de la prise de sang N° 4 (8 heures après Reptilase) en utilisant la méthode des moyennes arithmétiques (tableau IX).

On constate en effet après ce calcul que les modifications se font dans le sens d'une hypercoagulabilité en ce qui concerne le temps de coagulation (écart 18 secondes), k (écart 0,8) et $(r + k)$ (écart 0,2). L'analyse statistique nous enseigne toutefois que ces écarts n'ont aucune signification réelle puisque le facteur P de la distribution normale dépasse largement les 5 % admis.

Contrairement à ce que nous avions prévu, les résultats du temps de saignement, de r , de Em et de Ic témoignent d'une hypocoagulabilité tandis que le nombre des thrombocytes demeure inchangé.

b) Une comparaison basée sur des moyennes arithmétiques peut être faussée du fait que certains individus normaux dépassent de façon plus ou moins importante la marge physiologique. Pour cette raison nous avons entrepris une étude individuelle de chaque cas.

Suivant les résultats obtenus nos sujets ont été répartis en trois catégories (tableau X) :

1. Les sujets présentant une élévation des taux après l'injection de Reptilase sont qualifiés de « positifs ».

2. Les sujets n'ayant subi aucune variation de leurs taux après l'injection sont qualifiés de « nuls ».

3. Les sujets présentant un abaissement des taux après l'injection du médicament sont qualifiés de « négatifs ».

La tendance à l'hypercoagulabilité après l'injection de Reptilase aurait dû, pour des temps de saignement et de coagulation, pour r , k et $(r + k)$, s'exprimer par un nombre élevé de sujets « négatifs »,

tandis que pour Em et Ic les cas « positifs » auraient dû être plus nombreux. Un tel résultat est en effet obtenu pour le temps de coagulation, pour k et pour $(r + k)$, mais les modifications ne sont qu'insignifiantes et en aucun cas elles ne dépassent le 55 %.

Quant aux autres épreuves elles donnent toutes des résultats paradoxaux. Concernant le nombre des thrombocytes, il existe toutefois une faible majorité de sujets « négatifs », mais cet abaissement ne se manifeste que dans le 53 % des cas.

c) Nous n'ignorons pas que les méthodes d'analyse décrites ci-dessus pourraient donner un aperçu inexact de l'action de la Reptilase chez le sujet normal, si le délai d'action du médicament était supérieur à 8 heures par exemple ou s'il existait une périodicité quelconque dans les réactions humorales. Or il est facile d'éliminer ces deux causes d'erreur en étudiant les tests pendant une période plus prolongée. Cette période d'observation pourrait être de 48 heures par exemple et s'étendre de 24 heures avant l'injection à 24 heures après l'administration de Reptilase. Cette proposition nous amène à comparer les résultats des prises de sang N^{os} 2 et 3 à ceux des prises N^{os} 4 et 5. Pour ce faire, la somme des deux premiers résultats est opposée à celle des deux derniers (tableau XI).

Suivant la méthode indiquée (sous b), nous étudions à nouveau chaque cas séparément et constatons par ce procédé qu'aucune majorité significative de cas « positifs ou négatifs » ne peut être mise en évidence. Cette majorité dans le cas le plus favorable n'est que de 63 %.

d) L'analyse suivante consiste à additionner pour chaque épreuve les résultats obtenus chez tous les sujets et à calculer pour chacun des tests une moyenne arithmétique (tableau XII).

Ce tableau démontre clairement que les modifications ne sont que peu significatives et que les écarts, pour toutes les rubriques, sont extrêmement faibles.

e) Enfin pour obtenir une vue d'ensemble plus schématique, nous avons représenté les résultats de chaque épreuve sur un graphique synoptique (tableau XIII).

Ce graphique met en évidence de façon extrêmement nette la variabilité considérable des résultats pour les prises de sang qui précèdent l'injection de Reptilase (marge physiologique). Il nous renseigne d'autre part sur l'absence de modifications systématiques et sur les écarts minimes des résultats observés après l'administration du médicament.

En conclusion : après analyse approfondie de nos résultats d'expérience, nous prétendons que l'injection de Reptilase ne modifie aucune des épreuves de la crase sanguine proposées dans le cadre de ce travail.

Discussion

Le fait d'avoir pratiqué plusieurs prises de sang avant l'injection du médicament permet de constater l'extrême variabilité spontanée des examens de la crase sanguine.

Négliger cette marge physiologique serait admissible si les modifications survenant après l'administration de l'agent hémostatique étaient importantes et constantes. Or ceci n'est le cas pour aucune des épreuves pratiquées lors de nos recherches.

I. Temps de saignement et de coagulation. — HEISS, BRUCK et SALEM ainsi que GLANINGER, dans la presque totalité de leurs cas, observent des effets très favorables de la Reptilase. L'abaissement des valeurs au début de l'expérience est de l'ordre de 60 à 83 %. PLISNIER et ANNAERT notent de leur côté des réductions moins spectaculaires du temps de coagulation, mais qui se manifestent tout de même dans le 10 à 30 % des cas, atteignant même 60 %.

Comment expliquer la discordance existant entre nos résultats et ceux obtenus par les auteurs que nous venons de citer ? S'agit-il d'une différence dans la méthode de travail ou bien cette différence concerne-t-elle les sujets soumis à l'examen ? On pourrait également invoquer une déficience possible du médicament mis à notre disposition. Les tests ont tous été pratiqués par une laborantine parfaitement expérimentée, ils ont été surveillés et contrôlés par nous-même.

Relevons que contrairement aux observations de PLISNIER et ANNAERT, qui chez leurs patients observent en général des taux de départ se situant à la limite supérieure de la normale, nous avons constamment noté chez nos sujets, au début de l'expérience, des valeurs tout à fait physiologiques.

Ayant constaté les résultats peu encourageants de la première partie de nos expériences, nous avons fait titrer nos ampoules de Reptilase par le Laboratoire qui nous fournit ce médicament. Nous espérons par cette analyse déceler une éventuelle diminution du pouvoir coagulant de cette substance. En effet, l'examen de ce lot a révélé une légère baisse dans l'activité de la drogue, mais l'emploi

d'un autre lot d'ampoules de Reptilase, préalablement titrées, n'a guère modifié nos résultats.

Nos expériences, pour avoir une certaine portée pratique, devraient bien entendu être complétées par des observations concernant des valeurs de départ qui se situent soit à la limite supérieure de la normale, soit dans des zones franchement pathologiques.

2. *Thrombélistogramme.* — Une fois encore des remarques similaires s'imposent : avant l'administration du médicament, l'étude systématique de plusieurs thrombélistogrammes permet de se rendre compte de l'étendue considérable de la marge physiologique. Il ne s'agit pourtant pas d'une erreur technique puisque DELLA SANTA a démontré la reproductibilité parfaite propre à la méthode de Hartert.

Dans notre série de 100 thrombélistogrammes du plasma de 20 sujets normaux, les modifications des diverses parties de cet examen ne dépassent pas la marge physiologique après l'administration de Reptilase.

Pour avoir un intérêt pratique, nos recherches devraient être complétées par une série de thrombélistogrammes effectués aussi bien sur plasma que sur sang total, chez des sujets présentant des valeurs de départ plus ou moins pathologiques.

Etant donné les hypothèses et les conditions de travail extrêmement différentes des nôtres, nous ne pouvons comparer nos observations à celles de CRAVAREZZA et STURA. D'autre part nous ignorons les données détaillées concernant les cas publiés par ces auteurs. Les quelques résultats et courbes « typiques » rapportés dans leur travail nous permettent cependant de constater que les écarts sur lesquels ils basent une théorie importante, sont relativement faibles. Vu les variations spontanées considérables du thrombélistogramme — variations sur lesquelles nous venons d'insister — il est difficile de juger du comportement thrombélastographique d'un plasma après l'administration d'un médicament quelconque, sans avoir préalablement exécuté plusieurs de ces épreuves.

3. *Nombre des thrombocytes.* — Ainsi que nous l'avons rapporté plus haut, quelques auteurs prétendent que la Reptilase n'exerce aucune action sur le nombre des thrombocytes, tandis que d'autres, au contraire, notent une augmentation de ce nombre et qu'enfin CRAVAREZZA et STURA suggèrent que l'emploi de cet agent coagulant détermine, dans les premières 24 heures, une baisse initiale des plaquettes. De l'avis de ces auteurs cette diminution serait même

une des conditions de l'action hémocoagulante du médicament. Le nombre des thrombocytes se normaliserait par la suite sous l'influence d'un traitement continu.

Cependant l'étude de nos résultats nous permet de constater que la Reptilase n'exerce aucune action sur le nombre des plaquettes. Nous différons donc par cette observation de l'avis de CRAVAREZZA et STURA qui, chez des malades atteintes d'hémorragies gynécologiques et d'un état hyperhéparinémique, constatent un abaissement initial du nombre des thrombocytes.

Conclusions

1. Deux heures, 8 heures et 24 heures après l'administration de Reptilase, aucune variation systématique des temps de saignement et de coagulation n'a pu être observée chez le sujet sain.

2. Chez les mêmes individus et après des délais identiques, aucun changement significatif des données thrombélastographiques du plasma n'a pu être constaté.

3. Le nombre des thrombocytes ne s'est pas modifié après l'injection du médicament.

4. Une fois de plus nous insistons sur l'extrême variabilité physiologique des tests que nous venons d'énumérer. Cette marge physiologique assez étendue ne doit pas être négligée dans l'interprétation des résultats.

5. Notre étude concerne l'application de la Reptilase aux sujets sains. En aucun cas les résultats obtenus ne permettent de juger de l'action du médicament chez un malade atteint d'hémorragie, accompagnée ou non de diathèse hémorragique.

Résumé

Après un bref aperçu historique concernant l'action des venins de serpent sur le mécanisme de la coagulation sanguine, nous nous occupons spécialement de celle de la « Reptilase », hémocoagulase purifiée du venin de *Bothrops jararaca*, serpent brésilien.

Des auteurs autrichiens, belges et italiens ont obtenu à l'aide de ce médicament des résultats favorables aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Leurs expériences concernent soit des sujets sains soit des malades atteints de diathèse hémorragique ou d'hémorragies chirurgicales.

De l'avis des auteurs, l'action hémostatique de la drogue ne fait aucun doute. Chez l'individu normal ils ne signalent d'autre part aucune tendance à la thrombophilie.

Nos recherches personnelles concernent l'étude, chez le sujet sain, des temps de saignement et de coagulation, du thrombélastogramme sur plasma et du nombre des thrombocytes avant et 2, 8 et 24 heures après l'injection intramusculaire d'une unité « Klobusitzky » de Reptilase.

Cette étude nous permet de constater que l'injection de Reptilase n'est suivie d'aucune modification systématique des examens de la crase sanguine.

Nous insistons d'autre part sur l'extrême variabilité physiologique des divers facteurs de la coagulation.

<i>Temps écoulé après l'injection de la Reptilase</i>	<i>Temps de coagulation</i>	<i>Temps de saignement</i>
30 min.	66 à 75 %	50 %
45 min.	80 à 83 %	66 %
24 heures	66 à 75 %	50 %
72 heures	plus ou moins normalisé	

TABLEAU I

Raccourcissement des temps de saignement et de coagulation après injection de Reptilase. (D'après HEISS.)

<i>Temps écoulé après l'injection de la Reptilase</i>	<i>Temps de saignement</i>	<i>Temps de coagulation</i>
1/2 heure	30 % (47)	27 % (40)
1 heure	32 % (33)	32 % (33)
3 heures	20 % (43)	23 % (45)
1 jour	32 % (50)	32 % (66)
2 jours	24 % (24)	25 % (29)
3 jours	37 % (60)	30 % (50)
4 jours	33 % (45)	20 % (29)
5 jours	34 % (47)	21 % (25)

TABLEAU II

Raccourcissement des temps de saignement et de coagulation après injection de Reptilase.

Valeurs moyennes. Entre parenthèses : valeurs maxima. (D'après GLANINGER.)

<i>Sexe</i>		<i>Affection</i>	<i>0 h.</i>	<i>½ h.</i>	<i>2 h.</i>	<i>24 h.</i>
M	40	pyotite	12' 30"	11'	9' 30"	11' 30"
M	58	tum. larynx	7' 30"	7' 30"	4' 30"	8'
M	72	tum. larynx	12'	8' 30"	6' 30"	4'
M	45	abcès	11' 30"	9'	10'	10'
F	41	goître	11' 30"	9' 30"	7' 30"	10'
M	77	tum. sinus	10'	7'	6' 30"	6' 30"
M	26	fissure pal.	13'	6'	6'	6'
F	22	hypert. am.	22'	8'	8'	10'
F	15	nez	10'	7' 30"	5' 30"	7'
M	43	tum. laryng.	9' 30"	9'	9' 30"	9' 30"
M	22	observat.	14' 30"	9'	7'	10'
F	30	abcès	12'	9' 30"	7' 30"	9' 30"
F	62	abcès	10'	6'	6'	10'
F	23	hypert. am.	14'	14'	10'	11'
F	68	goître	1'	12'	9'	10'
M	24	abcès	12'	8'	9'	9'
F	41	pyotite	11'	10'	9'	7'
M	58	tum. nez	9'	9'	8'	9'
M	44	otite	14'	12'	9'	1"
M	17	sinus	11'	9'	9'	9' 30"
M	17	hypert. am.	9'	7'	8'	8'
F	16	otite	11'	8' 30"	6' 30"	6' 30"
M	53	abcès	13'	6'	6'	8' 30"
F	48	sinus	14' 30"	9'	7'	10'
M	22	sinus	15'	12'	9'	10'

TABLEAU III

Variations du temps de coagulation après injection de Reptilase. (D'après PLISNIER et ANNAERT.)

TABLEAU VIII

Résultats des cinq prises de sang, avant et après Reptilase (R).

Cas	Nom	Heure	Temps		Pla- quettes	Thrombelastogramme			
			saig. (sec.)	coag. (sec.)		r (mm.)	k (mm.)	Em	Ic (r + k) (mm.)
1	Ch. W.	8.00	105	405	63.000	24	9	42	72 33
		16.00	60	270	—	19	7	43	75 26
	R.	8.30	60	375	40.000	2	17	36	55 19
		16.30	60	375	40.000	18	13	40	67 31
		9.00	75	375	42.000	7	13	37	59 20
2	R. W.	9.00	90	285	232.000	18	9	55	122 27
		16.30	90	210	200.000	21	5	58	136 26
	R.	10.45	75	270	220.000	16	2	71	245 18
		16.30	30	225	—	19	7	59	144 26
		8.50	105	355	181.000	24	6	56	127 30
3	J. W.	8.30	75	390	224.000	16	5	61	156 21
		16.30	60	330	170.000	—	—	—	— —
	R.	8.35	75	350	175.000	18	5	68	219 23
		16	90	390	247.000	22	6	61	150 28
		8	75	495	244.000	19	5	68	211 24
4	R. F.	8.50	45	365	—	5	7	58	138 12
		15.15	75	315	70.000	7	4	73	270 11
	R.	9.15	75	315	70.000	8	4	70	233 12
		16.20	76	315	114.000	10	2	73	270 12
		8.30	35	330	158.000	16	7	57	133 23
5	B. W.	8.55	60	300	220.000	13	7	60	150 20
		16.25	330	300	210.000	15	4	59	144 19
	R.	8.15	60	450	213.000	18	4	65	182 22
		16.24	75	300	210.000	15	6	68	207 21
		8.30	60	330	185.000	10	5	69	221 15
6	S. Ch.	16.20	75	350	132.000	23	7	59	144 30
		8.40	75	390	101.000	18	6	71	245 24
	R.	16.25	75	315	149.000	12	5	66	194 17
		8	90	570	114.000	10	3	72	257 13

Cas	Nom	Heure	Temps		Pla- quettes	Thrombelastogramme				
			saig. (sec.)	coag. (sec.)		r (mm.)	k (mm.)	Em	Ic	(r + k) (mm.)
7	J. L.	8.10	135	380	67.000	19	7	68	211	26
		16.40	90	380	67.000	19	7	68	211	25
	R.	8.30	75	255	—	17	8	60	150	25
		16.25	60	350	74.000	7	6	69	222	13
8	W. Sch.	8.15	105	290	130.000	25	11	54	117	36
		16	—	—	165.000	22	8	55	122	30
	R.	9	75	240	300.000	29	5	62	150	39
		16.15	90	330	165.000	20	5	62	163	25
		8.25	75	360	145.000	19	8	58	138	27
		8.45	65	345	255.000	16	9	62	163	25
9	L. B.	16.30	60	300	245.000	25	9	60	150	34
		8.40	60	240	225.000	24	8	70	233	32
	R.	16.15	90	270	200.000	8	5	69	222	13
		8.45	210	480	211.000	26	9	63	170	35
	M. A.	8.30	45	410	180.000	18	9	57	130	27
		16.25	210	270	190.000	24	9	60	150	33
10	R.	8.40	45	300	181.000	15	6	59	144	21
		11.20	60	270	174.000	14	5	59	141	19
	A. M.	8.20	75	390	176.000	15	5	64	178	20
		8.50	75	375	207.000	20	12	45	81	32
		11.30	75	330	198.000	16	11	53	113	27
		8.50	120	390	181.000	17	11	51	108	28
11	R.	11.15	90	330	179.000	21	15	48	92	36
		8.55	90	375	218.000	18	14	52	108	32
	P. M.	8.35	75	480	229.000	14	6	65	186	20
		11.05	30	390	227.000	26	11	56	127	37
		8.45	30	375	263.000	10	5	75	300	15
		11.30	30	330	275.000	17	5	63	167	22
12	R.	8.40	165	345	200.000	18	8	57	133	26
		8.30	120	390	182.000	22	7	49	90	29
	M. C.	11.15	135	375	165.000	20	12	47	85	32
		8.25	165	330	150.000	9	7	58	138	16
		11.15	120	360	165.000	32	13	43	75	35
		8.30	60	390	180.000	24	14	44	70	38

Cas	Nom	Heure	Temps		Pla- quettes	Thrombelastogramme			
			saig. (sec.)	coag. (sec.)		r (mm.)	k (mm.)	Em	Ic (r + k) (mm.)
14	L. G.	9.30	45	525	116.000	23	17	36	50
		11	45	375	110.000	17	8	41	69
	R.	8.20	120	450	125.000	21	17	44	79
		11.20	75	300	120.000	16	6	51	104
		8.25	165	450	128.000	20	6	56	135
15	J. M.	8.55	60	420	222.000	17	8	58	138
		11.25	90	330	169.000	16	7	53	113
	R.	8.40	45	345	205.000	8	5	64	178
		11.40	120	405	285.000	21	6	68	212
		8.35	76	270	262.000	35	28	36	56
16	J. B.	11.20	240	300	175.000	21	6	65	186
		8.45	60	255	175.000	17	7	64	178
	R.	11.15	120	315	213.000	19	6	58	138
17	P. E.	8.30	90	375	225.000	19	6	75	300
		11	60	345	215.000	17	7	67	203
	R.	8.55	90	345	181.000	17	11	71	245
		11.25	105	270	178.000	18	8	63	170
		9.05	75	330	190.000	15	7	65	186
18	J. C.	8.30	135	285	270.000	14	4	76	317
		11.20	60	315	254.000	16	7	67	203
	R.	8.30	75	435	220.000	19	12	62	163
		11.25	30	270	200.000	14	8	64	178
		8.25	30	330	162.000	20	10	55	122
19	J. Co.	8.40	105	300	213.000	8	6	69	222
		11.35	60	300	195.000	21	10	60	150
	R.	8.35	45	345	206.000	19	6	65	186
		11	30	260	190.000	18	6	67	203
		8.30	90	240	198.000	16	7	67	203
20	E. D.	8.45	195	450	153.000	18	13	54	117
		10.50	75	360	165.000	24	9	53	170
	R.	8.35	90	240	170.000	32	10	60	150
		11.25	150	330	—	25	13	53	113

Nombre de cas	20	20	17	20	20	20	20	20
Avant	75.8	335	183.000	16.7	8.1	62.2	179	24.3
Après Reptilane	78.8	317	183.000	17.3	7.3	60.2	161	24.1

Tableau IX

Première analyse du tableau VIII
Moyennes des résultats de la prise de sang N° 3
(avant Reptilase) comparée à celles de la prise
de sang N° 4 (après Reptilase)

Nombre de cas	20	20	17	20	20	20	20	20
« Positifs »	10	8	7	10	7	8	9	9
« Nuls »	3	2	1	0	2	1	0	1
« Négatifs »	7	10	9	10	11	11	11	10

Tableau X

Deuxième analyse du tableau VIII
Résultats de la prise de sang N° 3 (avant Reptilase)
comparés à ceux de la prise de sang N° 4 (après Reptilase)

Tableau XI

Somme des résultats N° 2 et 3 comparée à celle des résultats
N° 4 et 5

Première analyse du tableau

1	120	645	—	21	24	70	130	45
	135	750	—	25	26	77	126	51
	+	+		+	+	—	—	+
2	165	480	—	37	7	129	381	44
	135	610	—	43	13	115	271	56
	—	+		+	+	—	—	+
3	135	680	345.000					
	165	885	491.000					
	+	+	+					
4	150	630	140.000	15	8	143	503	23
	111	645	272.000	26	9	130	403	35
	—	+	+	+	+	—	—	+
5	390	750	423.000	33	8	124	326	41
	135	630	395.000	25	11	137	428	36
	—	—	—	—	+	+	+	—
6	150	740	233.000	41	13	130	389	54
	165	885	263.000	22	8	138	451	30
	+	+	+	—	—	+	+	—
8			465.000	51	18	115	272	69
			310.000	39	13	120	301	52
			—	—	—	+	+	—
9	120	540	470.000	49	17	130	383	66
	300	750	411.000	34	14	132	392	48
	+	+	—	—	—	+	+	—
10	255	570	371.000	39	15	119	294	54
	135	570	371.000	39	15	119	294	54
	—	+	—	—	—	+	+	—
11	195	720	379.000	33	22	104	221	55
	180	705	397.000	39	29	100	200	68
	—	—	+	+	+	—	—	+

12	60	765	490.000	36	16	131	427	52
	195	675	475.000	35	13	120	300	48
	+	—	—	—	—	—	—	—
13	300	705	315.000	29	19	105	223	48
	180	750	345.000	56	27	87	154	73
	—	+	+	+	+	—	—	+
14	165	825	235.000	38	25	85	148	63
	240	750	248.000	36	12	107	239	48
	+	—	+	—	—	+	+	—
15	135	675	374.000	24	12	117	291	36
	196	675	547.000	56	34	104	268	90
	+	0	+	+	+	—	—	+
17	150	690	396.000	34	18	138	448	52
	180	600	368.000	33	15	128	356	48
	+	—	—	—	—	—	—	—
18	135	750	474.000	35	19	129	336	54
	60	600	362.000	34	18	119	300	52
	—	—	—	—	—	—	—	—
19	105	645	401.000	40	16	125	336	46
	120	500	388.000	34	13	134	406	47
	+	—	—	—	—	+	+	+
Nombre de cas	16	16	15	16	16	16	16	16
« Positifs »	9	8	7	6	7	7	7	7
« Nuls »	—	1	—	—	—	—	—	—
« Négatifs »	7	7	8	10	9	9	9	9

Tableau XII

Moyenne arithmétique pour chacun des tests,
calculée d'après le tableau XI

Nombre de cas	16	16	15	16	16	16	16	16
Avant	171	676	367.400	34.9	16.1	119	321	50
Après Reptilase	165	692	374.000	35.3	16.6	117	307	51

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN J. G., GROSSMANN B. J., ELGHAMMER R. M., MOULDER P. V., McKEEN C. L., JACOBSON L. Q., PIERCE M., SMITH T. R. et CROSBIE I. M. — *Abnormal bleeding*. J. Amer. Med. Ass. 139, 1251-1254, 1949.
2. AQUINO L. I. — *Action des venins de serpent sur la résistance globulaire*. C. R. Soc. Biol. (Paris) 83, 1531-1532, 1920.
3. ARTHUS A. — *De la spécificité des sérums antivenimeux. Sérum anticobraïque et venins d'Hamadryas (Naja Bungarus) et de Krait (Bungarus Coeruleus)*. Arch. int. Physiol. 11, 265-284, 1912.
4. BAKER D. A. et GIBSON P. C. — *A case of hemophilia treated with Russel Viper Venom*. Lancet 23, 428-429, 22 févr. 1936.
5. BILLINGS W. McG. — Cité par Plisnier et Annaert. J. Pharmacol. 38, 173, 1930.
6. BERTRAND I. et QUIVY D. — *Remarques sur l'action coagulante in vitro d'un venin de Cerastes*. C. R. Soc. Biol. (Paris) 138, 472-474, 1944.
7. BRUCK H. et SALEM G. — *Reptilase, ein Hämostatikum zur Prophylaxe und Therapie bei chirurgischen Eingriffen*. Wien, klin. Wschr. 66, 395-397, 1954.
8. CONTY M. — Communication sans titre. C. R. Soc. Biol. (Paris) 33, 214-218, 1881.
9. CONTARDI A. et LATZER R. — Cité par Plisnier et Annaert. Biochem. Z. 197, 222, 1928.
10. CRAVAREZZA F. et STURA L. — *Terapia anticoagulante e emostatica in ostetricia e ginecologia*. Min. Ginecol. 7, 1-27, 31 oct. 1955.
11. DELEZENNE C. et LEDEPT S. — *Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action des venins*. C. R. Acad. Sci. (Paris) 153, 81-84, 1911.

12. DELEZENNE C. et LEDEPT S. — *Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus d'œuf, soumises à l'action des venins*. C. R. Acad. Sci. (Paris) 155, 1101-1103, 1912.
13. DELLA SANTA R. — *Une nouvelle méthode de dépistage des diathèses thrombophiles. La thrombélastographie selon Hartert*. Rev. Suisse Méd. 43, 89-93, 4 févr. 1954.
14. DELLA SANTA R. et DURAFFOURD P. — *Dépistage de l'état thrombophile par la méthode de Hartert*. 1^o Conf. Internat. s. Thrombose et Embolie p. 590-597, Benno Schwabe & Cie édit., Bâle 1954.
15. DEUTSCH E. — Blutgerinnungsfaktoren, 208-217. Dans : *Einzel-darstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie, Neue Folge*. Verlag Franz Deuticke, Wien 1955.
16. McFARLANE R. M. et BARNETT N. — *The haemostatic possibilities of snake venom*. Lancet 2, 985-987, 1934.
17. FEISSLY R. et ENOWICZ M. — *Héparine et coagulation du sang*. Schweiz. Med. Wschr. 76, 274-279, 1946.
18. FISCHER R., DURAFFOURD P. et DELLA SANTA R. — *Mode d'expression du thrombélastogramme (Méthode de Hartert)*. Rev. Suisse Méd. 43, 610-612, 15 juill. 1954.
19. FLEISCHHACKER H. — *Zur Therapie der Gerinnungsstörungen*. Wien. Med. Wschr. 104, 171-173, 1954.
20. FONTANA F. — Cité par Plisnier et Annaert.
21. GEOFFROY et HUNAULT. — Cité par Plisnier et Annaert Mém. Sc. Paris 1937.
22. GLANINGER J. — *Ueber die Verwendung des Hämostatikums Reptilase in der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde*. Mschr. Ohrenheik. 89, 63-66, 1955.
23. HANUT C. J. — *Mode d'action du venin de Bothrops atrox sur la coagulation sanguine in vitro*. Arch. int. Physiol. 44, 329-350, 1937.
24. HANUT C. J. — *Contribution à l'étude des effets du venin de Naja Tripudians (cobra) sur la coagulation sanguine in vitro*. Arch. int. Physiol. 47, 345-396, 1938.
25. HARTERT H. — *Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie*. Deutsch. Arch. Klin. Med. 199, 284-311 et 402-422, 1952.

26. HEISS H. — *Ein Beitrag zur hämostatischen Therapie beim Kollumkarzinom.* Wien. Med. Wschr. 104, 833-834, 1954.
27. HOUSSAY B. et NEGRETTE J. — Cité par Plisnier et Annaert. Rev. del Inst. Bact. Dep. Nacion de Hyg. 1, 173, 1918.
28. HOUSSAY B. et SORDELLI A. — *Action in vitro des venins de serpents sur la coagulation du sang.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 81, 12-14, 1918.
29. HOUSSAY B. et SORDELLI A. — *Action de venins de serpents sur la coagulation du sang in vivo.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 82, 1029-1031, 1919.
30. De KLOBUSITZKY D. — *Schlangengifte in der Therapie.* Klin. Wschr. 16, 569-575, 17 avril 1937.
31. De KOLBUSITZKY D. — *Gerinnungsfördernde und gerinnungshemmende Wirkung des Giftes der Bothrops Jararaca.* Wien. Klin. Wschr. 53, 276-280, 5 avril 1940.
32. De KLOBUSITZKY D. — *Gerinnungsfördernde Wirkung Hämostatischer Bothropsgiftpräparate.* Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 213, 361-364, 1951.
33. KOLLER F. et WUHRMANN H. — *Schäden der Antikoagulantientherapie.* Klin. Wschr. 18, 1058-1060, 5 août 1939.
34. KUHLMANN E. et FRANKE W. — *Hat das Pankreas einen Einfluss auf die Blutgerinnung?* Klin. Wschr. 20, 889-890, 30 août 1941.
35. De LACERDA J. B. — *Communication sans titre.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 33, 213-214, 1881.
36. LAMB G. — Cité par Plisnier et Annaert. — *Indian med. Gaz.* 36, 44, 1901.
37. MACHT D. I. — *Experimental studies on heparin and its influence on toxicity of digitaloids, congo red, cobra venom and other drugs.* Ann. Int. Med. 18, 772-791, mai 1943.
38. MAURIZIO E. et MALAGAMBA G. — *Atti i simposio sui problemi attinenti la coagulazione del sangue*, p. 17, Ed. Valdona, Padova, Genova 1953
39. MULLER W. — *Der blutstillende Speichel.* Wien Med. Wschr. 91, 606-608, 1941.
40. NEUBERG G. et ROSENBERG H. — *Lipolyse, Agglutination und Hämolysé.* Berl. klin. Wschr. 44, 54-56, 1907.
41. NITSCHKE D. — *Zur Frage der Blutstillung.* Wien. Klin. Wschr. 54, 864-865, 1941.

42. PECK S. M. et ROSENTHAL N. — *Effect of moccassin snake venom (ancistrodon piscivorus) in hemorrhagic conditions.* J. Amer. Med. Ass. 104, 1065-1070, 1935.
43. PLISNIER H. et ANNAERT R. — *Etude expérimentale au sujet de l'action des venins de Bothrops sur la coagulation sanguine.* Bruxelles Méd. 35, 2167-2179, 30 oct. 1955.
44. RABINOVITCH R. — *Action des venins de serpent sur la thrombine et l'antithrombine.* C. R. Soc. Biol. Paris 88, 369-370, 1923.
45. ROSENFELD S. et LENKE S. E. — *Tiger snake venom in the treatment of accessible hemorrhage.* Amer. J. med. Sci. 190, 779-791, 1935.
46. ROSENFELD S. et RUBINSTEIN J., cité par Plisnier et Annaert. J. Lab. clin. Med. 27, 45, 1941.
47. WARE A. G., FAHEY J. L. et SEEGER S. W. H. — *Platelet extracts, fibrin formation and interaction of purified prothrombin and thromboplastin.* Amer. J. Physiol. 154, 140-147, juill. 1948.
48. ZUNZ E. — *Emploi de la staphylocoagulase pour mesurer la durée de la transformation du prosérozyme en sérozyme.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 118, 185-186, 1934.
49. ZUNZ E. et LA BARRE J. — *Action de la choline et de l'acétylcholine sur la transformation du prozérozyme en sérozyme.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 90, 655-657, 1924.

